Генетические факторы тромбофилии и состояние системы гемостаза у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность

К.м.н. А.Л. ФРОЛОВ[3], д.м.н., проф. В.А. КУЛАВСКИЙ[1], Ф.М. КАНЕВА[4], д.м.н., проф. А.Ж. ГИЛЬМАНОВ[2]

[1]Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. В.А. Кулавский), [2]кафедра лабораторной диагностики (зав. — проф. А.Ж. Гильманов) Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России; [3]ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр», Уфа; [4]клинико-диагностическая лаборатория ЦРБ, Туймазы

Genetic factors of thrombophilia and the hemostatic system in women who have experienced non-developing pregnancy

A.L. FROLOV, Cand. Med. Sci.[3], PROF. V.A. KULAVSKY, MD[1]; F.M. KANEVA[4]; Prof. A.ZH. GILMANOV, MD[2]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, [2]Department of Laboratory Diagnosis, Institute of Postgraduate Education, Bashir State Medical University, Ministry of Health of Russia; [3]Republican Perinatal Center, Ufa; [4]Clinical Diagnostic Laboratory, Central Republican Hospital, Tuimazy

Цель исследования — определение частоты носительства тромбогенных мутаций (*FVG1G91A, FIIG20210A, MTHFR C677T, FGB G455A, PAI-1-6755G/4G*) и оценка системы гемостаза у беременных женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. **Материал и методы.** У 217 беременных были определены частота носительства тромбогенных мутаций (*FV, FII, MTHFR, FBG, PAI-1*) и основные показатели гемостаза как при физиологическом течении беременности (III триместр) в отсутствие в анамнезе случаев невынашивания (самопроизвольные, внебольничные или несостоявшиеся аборты), так и у беременных с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА) — наличие в анамнезе неразвивающейся беременности. **Результаты.** Наиболее значимым в отношении невынашивания оказалось носительство мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Отмечены достоверные гиперкоагуляционные сдвиги с повышенной активностью прокоагулянтных факторов, снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности крови у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. **Заключение.** Своевременное выявление факторов генетической тромбофилии и патологической гиперкоагуляции дает возможность проведения патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: беременность, тромбогенные мутации, неразвивающаяся беременность, гемостаз, тромбофилия.

Objective. To determine the carriage rate of thrombogenic mutations (*FVG1G91A, FIIG20210A, MTHFR C677T, FGB G455A,* and *PAI-1-6755G/4G*) and to assess the hemostatic system in pregnant women with a history of nondeveloping pregnancy. **Subjects and methods.** In 217 pregnant women, the carriage rate of thrombogenic mutations (*FV, FII, MTHFR, FBG,* and *PAI-1*) and major hemostatic parameters were determined both in patients with third-trimester physiological pregnancy without a history of miscarriage (spontaneous, out-of-hospital or missed abortions) and in those with a bad obstetric history (a history of nondeveloping pregnancy). **Results.** The carriage of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene mutations proved to be most significant for miscarriage. There were significant hypercoagulation shifts with the enhanced activity of procoagulant factors and with decreased blood anticoagulant and fibrinolytic activities in women with a history of nondeveloping pregnancy. **Conclusion.** The timely detection of factors for genetic thrombophilia and pathological hypercoagulation furnishes an opportunity to make pathogenetically sound drug correction.

Key words: pregnancy, thrombogenic mutations, nondeveloping pregnancy, hemostasis, thrombophilia.

При физиологической беременности в организме женщины протекает ряд адаптационно-приспособительных процессов, способствующих адекватному росту и развитию плода. В частности, значительная перестройка затрагивает эндокринную, иммунную, кровеносную, свертывающую системы [9, 10]. По мере развития беременности во всех звеньях гемостаза происходят адаптационные изменения, направленные на поддержание нормальной деятельности фетоплацентарной системы и остановку кровотечения из сосудов плацентарной площадки после отделения последа [4, 10]. Гестационная тромбофилия обычно не сопровождается патологической гипертромбинемией и внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС), но степень гиперкоагуляции в числе прочего может определяться наследственными и/или приобретенными сдвигами гемостаза при различной экстрагенитальной патологии. Срыв адаптационных механизмов гемостаза во время беременности и родов, особенно на фоне генетической предрасположенности к тромбозам, способен стать одной из причин акушерских осложнений — задержки роста и развития плода, плацентарной недостаточности, преэклампсии, гибели плода и др. [1, 5, 6, 10, 11]. Гиперкоагуляционные и тромботические сдвиги могут вести к прерыванию беременности в разные сроки, что делает актуальной своевременную диагностику внутрисосудистого тромбообразования и его терапию с использованием

© Коллектив авторов, 2014

e-mail: rectorat@bashgmu.ru

специфических и неспецифических методов, влияющих на отдельные звенья патогенеза [10].

Цель исследования — определение частоты носительства тромбогенных мутаций (*FV* G1691A, *FII* G20210A, *MTHFR* C677T, *FBG* G455A, *PAI-1*-675 5G/4G) и оценка состояния системы гемостаза у беременных женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) в анамнезе (для определения возможной причины осложненного течения предыдущих беременностей).

Материал и методы

Обследованы 217 беременных в различные сроки беременности. У 120 пациенток в анамнезе имела место неразвивающаяся беременность. У 97 женщин, не имевших в анамнезе случаев невынашивания беременности (самопроизвольные, внебольничные аборты, неразвивающаяся беременность), настоящая беременность протекала физиологически.

У 217 беременных женщин была определена частота носительства мутаций генов *FV, FII, MTHFR, FGB* и *PAI-1*. Анализу подвергалась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента ДНК-экспресс-кровь. Полученный материал исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием диагностических наборов SNP-экспресс для выявления полиморфизмов в геноме человека. Контрольную группу составили 97 женщин с физиологическим течением беременности, не имеющих в анамнезе случаев невынашивания, основную группу — 120 пациенток с НБ в анамнезе.

Беременные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту. Средний возраст женщин в основной группе составил 27,3±0,7 года, в группе сравнения — 29,1±0,8 года.

Одной из наиболее частых причин тромбофилии является резистентность плазменного фактора V к активированному протеину С (РАПС), в 90% случаев обусловленная лейден-мутацией (*G1691A*) в гене фактора V.

Всем обследованным женщинам проводился скрининг нарушений в системе протеина С (ПС). По результатам теста, снижение нормализованного отношения (НО) менее 0,7 свидетельствует о развитии нарушений, которые могут быть обусловлены тремя основными причинами: дефицитом самого протеина С, его кофактора — протеина S либо РАПС [3].

У 186 женщин (из 217) в III триместре беременности исследованы показатели системы гемостаза. В 1-ю группу были включены 80 женщин с физиологическим течением беременности, не имевших в анамнезе случаев невынашивания; во 2-ю группу — 106 женщин с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА) — наличием в анамнезе неразвивающейся беременности.

Взятие крови у пациенток производилось утром натощак, до приема лекарственных препаратов и выполнения диагностических и лечебных процедур. Кровь получали путем венепункции в пластиковые вакуумные системы BD, содержащие 3,2% раствор цитрата натрия, центрифугировали при 1800 g и комнатной температуре в течение 15 мин (для исследования волчаночного антикоагулянта — дважды), плазму переносили во вторичные пластиковые пробирки, замораживали при температуре –70 °С и хранили не более 1 мес. Исследование проводили в течение 1 ч после размораживания и тщательного перемешивания. Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (международное нормализованное отношение) — ПВ (МНО), уровень фибриногена определяли с использованием стандартных тест-наборов на коагулометре Минилаб-701М; растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК) — полуколичественным методом с о-фенантролиновым реактивом, активность антитромбина III и плазминогена — хромогенным методом на фотометре Stat Fax 1904+. Волчаночный антикоагулянт (ВА), нарушения в системе протеина С (скрининг) и РАПС определялись с использованием наборов. Подсчет количества тромбоцитов производили на гематологическом анализаторе в капиллярной крови, взятой с этилендиаминтетрацетатом.

Полученные данные обработаны методами параметрической статистики. Различия в тесте Стьюдента считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота экстрагенитальных заболеваний в основной ($n=120$) и контрольной ($n=97$) группе существенно отличалась, более чем у 50% обследованных женщин имелись хронические очаги инфекции в виде тонзиллита, пиелонефрита, гастрита, холецистита. Экстрагенитальные заболевания при неразвивающейся беременности (НБ) в анамнезе отмечены у 95,8% пациенток, при благоприятном течении беременности — у 52,5% женщин. В основной группе достоверно чаще встречались вегетососудистая дистония, заболевания сердечно-сосудистой системы, патология почек.

По итогам изучения гинекологического анамнеза, различные заболевания женской половой системы достоверно чаще встречались у пациенток основной группы (72,5%) по сравнению с контрольной (40%). У беременных основной группы в 5 раз чаще имели место воспалительные заболевания матки, в 3 раза чаще — придатков матки. Инфекции, передаваемые половым путем, наблюдались в анамнезе у 27,5% женщин основной и у 3,75% — контрольной групп. У пациенток основной группы достоверно чаще отмечалось наличие в анамнезе опухоли яичников и бесплодия ($p<0,05$).

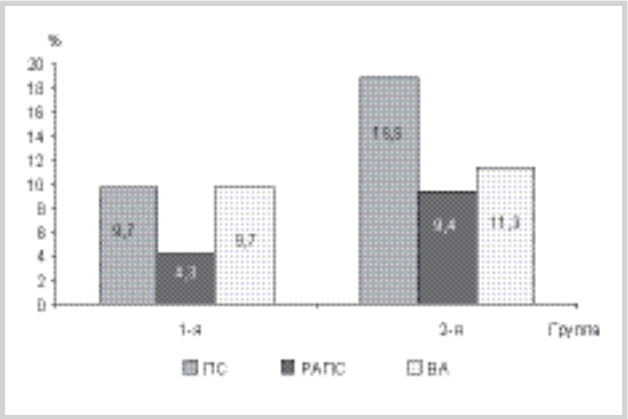
Согласно полученным нами данным **(табл. 1)**, в группе женщин с ОАА/НБ по результатам теста, определяющего нарушения в системе протеина, среднее значение НО составило 1,44, оно было ниже, чем в 1-й группе (1,72), но не выходило за границы нормы. В таких случаях информативным может быть показатель доли пациенток с нарушениями в системе протеина С (НО<0,7). Среди женщин с ОАА/НБ она была почти в 2 раза выше, чем у пациенток 1-й группы **(см. рисунок)**.

Женщинам, у которых по результатам предварительного теста были выявлены нарушения в системе протеина С (НО<0,7), проводился тест на РАПС с вычислением показателя НО; его значение <0,8 свидетельствовало о наличии РАПС [3]. По нашим данным **(см. рисунок)**, при ОАА/НБ число случаев РАПС (НО<0,8) составило 9,4% и было более высоким, чем в 1-й группе (4,3%).

Приобретенные формы РАПС связываются с наличием ВА или антифосфолипидных антител (АФА), а также с самим фактом беременности (гестационная РАПС) [5] и с приемом эстрогенсодержащих контрацептивов. Антифосфолипидный синдром (АФС) входит в число наиболее частых причин привычного невынашивания беременности и внутриутробной гибели плода [4, 12, 13]. Диагности-

***Таблица 1*. Показатели гемостаза у обследованных женщин 1-й и 2-й групп в III триместре беременности**

Показатель	1-я группа (физиологическая беременность), *n*=80	2-я группа (ОАА по НБ) *n*=106
МНО	0,98±0,10	0,94±0,09
Индекс АПТВ	1,01±0,14	0,97±0,14
РФМК, мг/дл	13,47±6,22	10,3±3,66
Фибриноген, г/л	3,58±0,78	3,86±0,81
АТ III, % от норм. плазмы	92,7±15,2	87,8±9,0
Плазминоген, % от норм. плазмы	110,6±20,9	96,1±20,4
Протеин С (значение НО)	1,72±0,75	1,44±0,56
ВА (значение НО)	0,97±0,15	1,06±0,15
Тромбоциты, $\cdot 10^9$/л	232,3±45,5	231,1±44,5



Число случаев выявления нарушений в системе протеина С и обнаружения волчаночного антикоагулянта у пациенток обследованных групп.

ка АФС, кроме клинических и анамнестических данных, базируется на выявлении высокого титра АФА и/или эффектов ВА в фосфолипидзависимых тестах АЧТВ и ПВ.

Результаты тестов на ВА показали, что у беременных с НБ в анамнезе (2-я группа) ВА выявляется чаще — в 11,3% случаев против 9,7% в 1-й группе **(см. рисунок)**.

В настоящее время существует мнение, что более 70% случаев спонтанных тромбозов имеют «генетическую» основу, причем наиболее значимыми в отношении развития тромбофилии служат мутации генов *FV, FII* и *MTHFR* [15]. Результаты определения частоты носительства мутаций генов системы гемостаза у обследованных женщин представлены в **табл. 2 и 3**.

Резистентность фактора V свертывания крови к действию активированного протеина С (РАПС) и мутация гена V фактора (Leiden) — наиболее частые причины «генетической» тромбофилии у европейского населения; при РАПС мутация гена *FV* обнаруживается у 25—40% пациенток [7, 16]. Наличие лейденской мутации даже в гетерозиготном варианте ведет к 8-кратному повышению риска тромбозов на протяжении всей жизни, но, как правило, в более позднем возрасте, чем при врожденном дефиците АТ и протеинов С и S. Тромбозы чаще развиваются при гиперэстрогении, сопровождающейся гиперкоагуляционными сдвигами (например, при беременности) [5]. Мутация *FV* в 2—6 раз увеличивает риск развития тяжелой преэклампсии [15, 16].

Наши данные не показали значимых различий частоты мутантного гена коагуляционного фактора V в обследованных группах, хотя из-за небольшого количества обнаруженных случаев лейденской мутации эти параметры не имеют статистической значимости и могут рассматриваться лишь в качестве общей тенденции.

По данным литературы, мутация гена протромбина *G20210A* встречается в 10—15% случаев всех наследственных тромбофилий; в 1—9% случаев мутаций склонности к тромбозам не отмечается. При мутации гена протромбина, как и при лейденской мутации, прокоагулянтная активность фактора II сохранена, но замедлено его ингибирование, поэтому активность протромбина в целом повышается. При этом развиваются венозные тромбозы различной локализации, риск которых значительно увеличивается при беременности. Среди пациенток с глубокими тромбозами мутация гена протромбина обнаруживается в 6—7% случаев, иногда сочетаясь с мутацией *FV*. Для этого сочетания характерны ранние тромбозы в возрасте 20—25 лет и тромбоэмболические осложнения при беременности и после родов. Ведение и лечение пациенток с мутацией гена протромбина не отличается от ведения пациенток с лейденской мутацией.

Как следует из данных в **табл. 2**, в нашем исследовании достоверных различий между группами распространенность генотипов гена протромбина (*FII*), как и гена *FV*, выявлено не было.

Еще одной, достаточно частой, причиной тромбофилии служит мутационный полиморфизм генов ферментов, отвечающих за метаболизм метионина и гомоцистеина — цистатионин-b-синтазы (*CBS*) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). В результате мутации снижается активность этих ферментов и нарушается метаболическое превращение гомоцистеина в метионин, что ведет к истощению запасов метионина и повышению содержания гомоцистеина в клетках и в крови. Гомоцистеин активирует фактор V и тканевый фактор, способствует ослаблению связи между коллагеном и эластином, что ведет к аномалиям структуры и нарушению функции соединительной ткани. Кофермент MTHFR-фолат необходим для синтеза нуклеиновых кислот; при дефиците фолатов во время беременности повышается риск развития дефектов плода (spina bifida, синдром Дауна, «волчья пасть»), а также привычных потерь беременности, преэклампсии, задержки развития плода [8, 9]. Полученные нами данные **(табл. 3)** показали достоверно большую распространенность мутации С677Т гена *MTHFR* в основной группе пациенток по сравнению с контрольной ($p<0,05$).

***Таблица 2*. Распространенность мутаций генов *FV* и *FII* в обследованных группах женщин**

Группа	Всего	ген *FV,* G1691A		ген *FII,* G20210A	
		N	Nm	N	Nm
1-я					
абс.	97	94	3	95	2
%	100	96,9	3,1	97,9	2,1
2-я					
абс.	120	117	3	116	4
%	100	97,5	2,5	96,7	3,3

Примечание. N — нормальный («дикий») вариант, Nm — наличие мутации.

***Таблица 3*. Распространенность полиморфных вариантов генов *MTHFR, FGB* и *PAI-1* в обследованных группах женщин**

Группа	Ген *MTHFR* C677T			Ген *FGB* G455A			Ген *PAI-1* 675 5G, 4G		
	CC	CT	TT	GG	AG	AA	5G/5G	4G/5G	4G/4G
1-я									
абс.	62	32	3	67	27	3	18	47	32
%	63,9	40,0	3,1	69,1	27,8	3,1	18,6	48,4	33
2-я									
абс.	57	54	9	74	41	5	22	56	42
%	47,5*	45*	7,5*	61,7	34,1	4,2	18,3	46,7	35

Примечание. * — межгрупповые различия показателей достоверны ($p<0,05$).

Кроме отмеченных, в научной литературе есть сведения о значимости полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* в развитии склонности к тромбозам вследствие снижения активности тромболитической системы. PAI-1 — один из центральных компонентов фибринолитической системы — синтезируется в эндотелиальных клетках, гепатоцитах, а также может содержаться в тромбоцитах (в неактивной форме). Полиморфизмы 675 4G/5G (гетерозиготы) и 4G/4G (гомозиготы) затрагивают промоторную область гена, сопровождаются его повышенной экспрессией и возрастанием уровня PAI-1 в крови [12—14]; в результате риск тромбообразования при беременности как у гетерозигот, так и у гомозигот возрастает в среднем в 1,7 раза [16]. При наличии полиморфного аллеля 5G и особенно 4G гена *PAI-1* привычное прерывание беременности часто происходит в ранние сроки, причем нередко отмечается развитие ретрохориальной гематомы [15].

Аналогично мутации гена *PAI-1*, к увеличению вероятности образования тромбов вследствие гиперэкспрессии гена и повышения уровня его продукта в крови способна вести мутация G455G/A гена β-цепи фибриногена (*FGB*). При беременности обычно отмечается умеренная физиологическая гиперфибриногенемия, связанная с эстрогенной модуляцией синтеза белка в печени, но значительное повышение уровня фибриногена, сопровождающееся возрастанием вязкости крови, может способствовать развитию тромбофилической ситуации.

В результате исследования показателей плазменного гемостаза и количества тромбоцитов в III триместре беременности как у пациенток с НБ в анамнезе (2-я группа, n=106), так и у женщин, не имевших случаев невынашивания и недонашивания беременности в анамнезе (1-я группа, n=80), получены данные, представленные в **табл. 1**. Была отмечена тенденция к снижению протромбинового времени (МНО) у женщин 2-й группы по сравнению с этим показателем у женщин с физиологической беременностью, индекс АПТВ также имел некоторую тенденцию к снижению у женщин 2-й группы по сравнению с таковым в 1-й группе. По результатам исследований ВА **(см. табл. 1)** отмечено несколько достоверно большее значение показателя НО у пациенток 2-й группы по сравнению с таковым в 1-й группе.

Результаты АПТВ- и ПВ-тестов свидетельствуют о тенденции к повышению общего коагуляционного потенциала крови за счет увеличения активности факторов внешнего и внутреннего путей активации протромбиназы у женщин 2-й группы по сравнению с таковой в группе женщин с физиологическим течением беременности.

У беременных в обеих группах был выявлен повышенный уровень РФМК в плазме крови, что может быть связано с физиологической активацией процесса свертывания крови во время беременности. В то же время рост уровня РФМК до 10 мг/дл и более считается маркером тромбофилии [2, 8].

У женщин 1-й группы с физиологическим течением беременности повышенный уровень РФМК (более 10 мг/дл) отмечен в 72,5% случаев. При наличии неразвивающейся беременности в анамнезе (2-я группа, n=106) на фоне тенденции к возрастанию общего коагуляционного потенциала крови случаи с РФМК >10 мг/дл встречались реже (52,8%), и средняя концентрация РФМК была достоверно ниже, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью. Причины этого не совсем понятны. С одной стороны, во многих работах показано достоверное увеличение содержания продуктов деградации фибрина и D-димера в крови женщин с невынашиванием беременности [4, 9, 13, 14]. С другой стороны, РФМК являются малостабильным параметром, уровень которого в основном определяется изменениями активности тромбина и плазмина и, соответственно, скоростью образования комплексов фибрин-мономера и их клиренса, и зависит от многих факторов, включая технику взятия и обработки крови, введение лекарственных препаратов, внутривенные инфузии и пр. Эти аспекты также могли внести определенный вклад в полученные результаты.

Важнейшими физиологическими антикоагулянтами являются антитромбин III, протеины С и S; снижение концентрации/активности этих факторов занимает ведущее место в развитии тромбофилии. Данные нашего исследования свидетельствуют об определенных особенностях функции антитромбинового звена в зависимости от сроков гестации. Так, активность плазменного антитромбина у женщин с НБ в анамнезе (2-я группа) была, хотя и недостоверно, сниженной (до 87,8% от уровня РНП) по сравнению с этим показателем в 1-й группе (92,7%) **(см. табл. 1)**. Учитывая, что коагуляционный потенциал по тестам АПТВ, ПВ и РФМК у женщин этой группы имел тенденцию к возрастанию, можно предположить, что снижение активности антитромбина было связано в основном с его потреблением для нейтрализации активированных прокоагулянтных факторов.

Вместе с тем изменения уровня АТ по триместрам беременности были неоднозначными. Так, у обследованных женщин 2-й группы (с ОАА по НБ) активность антитромбина в I и III триместрах составляла 83,1—87,1%, во II триместре — 87,8—91,6% от референсного нормализованного показателя (РНП). В контрольной группе сдвиги АТ также имели место, причем в I триместре они были даже более выраженными и достигали 77,8% от РНП (впоследствии активность АТ приближалась к референтной). Меньшее снижение АТ в ранние сроки беременности при наличии НБ в анамнезе могло быть связано с особенностями гормонально-цитокинового статуса и соответственно с изменением скорости синтеза АТ в печени. В III триместре активность антитромбина у пациенток с ОАА/НБ была несколько ниже соответствующих значений во II триместре и в 1-й группе. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тенденции к уменьшению антитромбиновой «защиты» у беременных с НБ в анамнезе по сравнению с этим показателем у женщин с физиологическим течением беременности без ОАА. Это явление, особенно на фоне отмеченных ранее гиперкоагуляционных изменений, может быть дополнительным фактором риска развития акушерских осложнений.

В наших исследованиях **(см. табл. 3)** достоверных межгрупповых различий распространенности мутаций полиморфных вариантов гена *PAI-1* обнаружено не было (хотя и отмечалась высокая частота мутаций); частота полиморфизма гена *FGB* в обследованных группах женщин также достоверно не различалась.

Таким образом, результаты сравнения групп беременных по носительству тромбогенных мутаций показали, что в развитии осложнений процесса гестации в виде неразвивающейся беременности наибольшую значимость имеет наличие полиморфных вариантов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Конкретные патофизиологические последствия присутствия полиморфных вариантов гена еще предстоит оценить, но с достаточной степенью уверенности можно рекомендовать проведение генетических исследований с выявлением полиморфизма гена *MTHFR* у женщин, имеющих НБ в анамнезе, в качестве одного из факторов оценки риска развития осложнений беременности для своевременного принятия профилактических и лечебных мер.

Выводы

1. В патогенезе НБ наиболее значимым среди тромбофилических генетических факторов является полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Полученные данные позволяют рекомендовать исследование полиморфных вариантов указанного гена при определении факторов развития НБ (в неясных случаях).

2. У беременных женщин с НБ в анамнезе в целом отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги основных показателей гемостаза (повышенная активность прокоагулянтов, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности) по сравнению с этими показателями у женщин с физиологически протекающей беременностью.

3. Своевременное исследование показателей системы гемостаза, выявление патологической гиперкоагуляции и генетической тромбофилии дают возможность проведения патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции, направленной как на профилактику тромбозов, так и на снижение риска развития осложнений беременности и перинатальной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н.* Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии. Акуш и гин 2007; 5: 38—42.
2. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: Ньюдиамед 2008; 292.
3. *Воробьев П.А.* Диагностика и лечение патологии гемостаза. М: Ньюдиамед 2011; 410.
4. *Долгов В.В., Свирин П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М-Тверь: Триада 2005; 227.
5. *Зайнуллина М.С.* Тромбофилии в акушерской практике. Учебно-методическое пособие. СПб: Издательство Н-Л 2005; 46.
6. *Кулавский В.А., Сыртланов И.Р., Фролов А.Л.* Особенности течения беременности у женщин, имевших в анамнезе неразвивающиеся беременности и гибель плода при различных сроках гестации. Журн акуш и жен бол 2007; LVI: 3: 109—114.
7. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М: Триада-Х 2003; 204.
8. *Момот А.П.* Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб: Формат Т 2006; 208.
9. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. М: Триада-Х 2002; 304.
10. *Сидельникова В.М., Кирющенков П.А.* Гемостаз и беременность. М: Триада-Х 2004; 208.
11. *Фролов А.Л., Кулавский В.А., Канева Ф.М., Кулавский Е.В.* Роль врожденной тромбофилии в патогенезе несостоявшегося аборта. Мать и Дитя в Кузбассе 2012; 1: 127—132.
12. *Agnieszka S.M.* Inherited thrombophilia in women with recurrent miscarriages and pregnancy loss in anamnesis-own experience. Ginekol Pol 2008; 79: 9: 630—634.
13. *Kujovkh J.L.* Thrombophilia and pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 2: 412—424.
14. *Kutteh W.H., Triplet D.A.* Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2006; 24: 1: 54—66.
15. *Brenner B.* Thrombophilia and pregnancy complications. Thromb Haemost 2004; 92: 4: 678—681.
16. *Rey E.* Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet 2003; 361: 9361: 901—908.